



Кардиотоксичность коксибов: механизмы развития и их профилактика

Яковлева О. А., Жамба А. О., Дорошкевич И. А., Витрук Т. К.

Винницкий национальный медицинский институт им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина

Резюме. Разработка высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 – коксибов, подтвердила при использовании методов доказательной медицины снижение риска гастротоксичности, характерное для неселективных НПЗП. Однако такая ситуация привела к дисбалансу во влиянии на синтез метаболитов арахидоновой кислоты: угнетение ЦОГ-2 вазодилаторных простагландинов и активацию тромбоцитами синтеза тромбосана, что сопровождалось приростом частоты тромботических осложнений – инфарктов миокарда или инсультов. Ряд метаанализов подтвердил эту ассоциацию: чем выше селективность ингибиторов ЦОГ-2 – тем больше КВ-риски и кардиотоксичность коксибов. В условиях коморбидности патологии ССС, болевых синдромов в ревматологии рекомендуется отмена либо ограничение показаний к коксибам, оценка соотношения риск/польза. Выбор следует акцентировать на умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2 = мелоксикам или нимесулид.

Ключевые слова: НПЗП, селективность, коксибы, кардиотоксичность, доказательная медицина.

Результаты многолетних и многочисленных клинических наблюдений, в условиях количественно трудно определяемых высоких уровней потребления лекарственных средств (ЛС) во многих странах Планеты, неоднократно в истории клинической фармакологии неожиданно преподносили новые варианты побочных реакций. Трудно не согласиться с Е. Л. Насоновым: “К факторам, существенно ограничивающим возможности “патогенетической терапии”, относятся **плохо прогнозируемая токсичность** и/или снижение эффективности в процессе длительного применения препаратов”.

Примерами такого непрогнозируемого эффекта оказались проявления кардиотоксичности среди новых поколений нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – коксибов [1, 2]. Оценивая ранее известные публикуемые факторы риска для этой группы лекарств, следует заметить, что они касались преимущественно именно гастроинтестинальной токсичности: возраст больных больше 65 лет, язвы желудка и ДПК в анамнезе, высокие дозы, прием других НПВП одновременно, сочетание с ГКС, длительный прием, сочетание с антикоагулянтами и антиагрегантами. К ним позже были добавлены вероятные факторы риска: ревматоидный артрит (РА), женский пол, курение, сочетание с употреблением алкоголя, присутствие *Helicobacter pylori* [18, 27]. Эти побочные реакции объясняли механизмами влияния НПВП – ингибиро-

ванием ЦОГ-1, особенно для неселективных препаратов. Поиски более высокой селективности с блокадой ЦОГ-2 привели к рождению нового варианта ЛС среди классовых воздействий НПВП – коксибов (inhibitor COX2) [9, 20].

В Украине зарегистрированы несколько препаратов этой группы (табл. 1).

Однако насколько этот список целесообразен?

Эторикокиб (например, *Агсохиа*[®]) – не одобрен в США из-за проблем с безопасностью, в Германии применяется для лиц старше 16 лет.

Парекокиб (*Dynastat*[®]) – был снят с рынка Швейцарии из-за проблем с безопасностью и не одобрен в США.

Естественно, что высокая селективность коксибов (табл. 2) требовала убедительного подтверждения снижения риска гастротоксичности, которые и были получены в результате поисков на этом пути [19, 36, 41, 42]. Так, в метаанализе РКИ до 2003 года сравнение эторикокиба (самого селективного ингибитора ЦОГ-2, в дозе 60–120 мг) действительно подтверждало эти преимущества: у 5441 больного эторикокиб характеризовался суммарной гастротоксичностью до 1,24%, против достоверно ($P < 0,001$) большего риска от диклофенака, напроксена или ибупрофена [33]. Аналогичные результаты были получены в РКИ у больных на РА (ревматоидный артрит) и ОА (остеоартрит)

Таблица 1. Препараты коксибов, зарегистрированные в Украине

Действующее вещество	Торговое наименование
Целекоксиб	Целебрекс – “Пфайзер Фармасьютикалс Ел. л.Си.” / “Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ”, США / Германия № UA/4463/01/02 от 24.02.2016. Приказ № 130 от 24.02.2016
	Ранселекс – “Ранбакси Лабораториз Лимитед”, Индия UA/6370/01/01 30.05.2014–30.05.2019
	Ревмоксиб ВАР “Киевмедпрепарат”, Украина № UA/3808/01/01 от 25.06.2015. Приказ № 382 от 25.06.2015
Рофекоксиб	Денебол – “Мепро Фармасьютикалз Приват Лимитед”, Индия UA/0128/03/01 13.02.2014–13.02.2019
Парекоксиб	Династат – “Пфайзер Менюфекчуринг Бельгия Н. В.”, Бельгия UA/2286/01/02 17.10.2014–17.10.2019
Эторикоксиб	Аркоксиа® – “Мерк Шарп и Доум Б. В.” / “Мерк Шарп и Доум Корп.” / “Фросст Иберика, С. А.”, Нидерланды/США/Испания № UA/10704/01/04 от 30.04.2015. Приказ № 257 от 30.04.2015

Таблица 2. Показатели коэффициента селективности различных НПВП

Препарат	IC50ЦОГ-1 / IC50ЦОГ-2 по Warner et al.
Ибупрофен	10,0
Диклофенак	0,33
Кетопрофен	2,0
Напроксен	100,0
Индометацин	33,0
Пироксикам	2,0
Нимесулид	0,15
Мелоксикам	0,20
Целекоксиб	0,10
Рофекоксиб	0,004

в двух исследованиях (соответственно $n = 742$ или $n = 680$ пациентов) при анализе частоты эндоскопических язв желудка и ДПК: в группе плацебо они составляли 1,9–1,4%, от применения эторикоксиба (120 мг) уже 8,1–7,4%, а в группе ибупрофена (2400 мг) или напроксена (1000 мг) достоверно возросли более чем в 2–3 раза до 17–25,3% [24].

Однако в условиях контроля гастроинтестинальной токсичности исследование VIGOR Study (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) в 2000–2001 годах стало решающим для появления “кризиса коксибов”. Фармакотерапия ревматоидного артрита сопровождалась увеличением в 5 раз частоты инфаркта миокарда от рофекоксиба (в дозе 50 мг) против напроксена, а частота церебральных тромбоемболий от рофекоксиба (0,48%), целекоксиба (0,39%) против мелоксикама (0,27%) также была выше в 1,23–1,77 раза, причем коварство этих осложнений проявилось только через 8–12

месяцев терапии [11]. В эти же начальные 2000 годы аналогичные исследования [12] проводились с целью доказать, что НПВП через регуляцию вазодилатации или рецепторы мембран опухолевых клеток могут модифицировать частоту аденомы или полипов в кишечнике: однако исследование APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) у 2000 больных в течение 33 месяцев было прекращено, т.к. риск сердечно-сосудистой патологии от целекоксиба (в дозе 200 мг) возрастал в 2,5 раза против плацебо, а в дозе 400 мг – в 3,4 раза [47]. После подобного анализа “Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx”, где 2586 больных получали рофекоксиб (25 мг) около 3 лет, и прирост частоты инфаркта и инсультов проявился через 18 месяцев, фирма MERCK в сентябре 2004 года отозвала рофекоксиб с фармацевтического рынка [6, 46].

Обсуждение полученных результатов вызвало дискуссию, в которой прозвучало явное осуждения тактики широких рекомендаций для применения коксибов. Так, Juni P. и соавторы (2004) считали, что рофекоксиб следовало отозвать на несколько лет раньше: при анализе 18 РКИ ($n = 20\,472$ пациентов) и 11 “наблюдательных” программ ($n = 21\,432$) до конца 2000 года среди больных были выявлены 52 и 64 случая инфаркта миокарда соответственно, с относительным риском (ОР до 2,30 и 2,24); авторы полагали, что, возможно, за предшествующие годы от разрешения до его запрета кардиоваскулярные риски (КВР) могли быть у 180 000 человек, тем более что в эти годы рофекоксиб принимали до 80 млн пациентов [25].

Эта новая страница “кризиса коксибов” потребовала смещения акцентов во фармакодинамическом действии ингибиторов ЦОГ-2 – на уточнение и понимание механизмов кардиотоксичности и их связь с сосудистыми эффектами [29]. Преимущественное ингибирование ЦОГ-2-зависимого синтеза сосудорасширяющего простаглицлина (Pgl2) в эндотелии сосудов сопровождается активацией тромбоцитарного синтеза, с последующим дисбалансом Pgl2/TxA2, активацией тромбообразования, так как в тромбоцитах преобладает ЦОГ-1, остающаяся без необ-

ходимого угнетения; тогда и возникают эффекты, противоположные действию ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Следует также иметь в виду, что каскад синтеза лейкотриенов (LT) из арахидоновой кислоты (омега-6) может иметь разнонаправленные результаты: серия LT₄ – эти эйкозаноиды обеспечивают вазоспазм, провоцируют воспаление, бронхоспазм (LTC₄, LTB₄, LTD₄) и аллергические реакции, активируют выработку IgE, усиливают экспрессию генов провоспалительных цитокинов, направляют дифференциацию Т-лимфоцитов в Th2-синтез. Наоборот, каскад синтеза из омега-3 жирных кислот лейкотриенов серии LT₅, конкурентных арахидоновой кислоте, уменьшает воспалительные эффекты, митоген-индуцированную пролиферацию лимфоцитов, усиливает вазодилатацию и тормозит IL5-зависимые иммунные реакции [5].

На Европейском конгрессе ревматологов под эгидой EULAR в Стокгольме уже в 2002 году были представлены несколько сообщений о наблюдениях над эффективностью и безопасностью коксибов для патологии желудочно-кишечного тракта, однако с акцентами на КВР (кардиоваскулярные риски) [19, 22, 40, 42].

Важным было оценить преимущественные риски при сопоставлении гастро- или кардиотоксичности. В программе MEDAL (2007) у больных РА или ОА (терапия 18 месяцев, n = 34 701 пациент) сравнение частоты серьезных осложнений в ЖКТ (язвы, перфорация, кровотечения) показало, что на фоне эторикоксиба (60–90 мг/д) их частота – до 1,0%, диклофенака (150 мг/д) до 1,4%, (P < 0,001), однако частота кардиоваскулярной патологии и цереброваскулярной патологии не отличались, соответственно 1,9% и 1,9%, 0,53% и 0,48%, хотя число кишечных кровотечений также независимо от коррекции АСК или ингибиторами протонной помпы было одинаковым, это привело к заключению, что проблема гастроотоксичности не решается селективностью НПВП [14, 26].

Последующие наблюдения в различных областях применения коксибов вызвали достаточно строгие ограничения в кардиологии. Так, использование их анальгетических свойств с назначением Парекоксиба внутривенно 3 дня, затем Вальдекоксиба (Бекстра) внутрь 10–14 дней после операций шунтирования коронарных артерий сопровождалось приростом сердечно-сосудистых событий (ССС) против плацебо в 2,4 раза: 4,8% против 1,3% и 2,0% против 0,5%, P < 0,05 [30, 31]. Исследователи считали, что у больных, получавших Бекстра для уменьшения боли после операций коронарного шунтирования, был более высокий риск ССС/тромбоэмболических событий, развития глубокой хирургической инфекции или осложненного течения раны грудины, и был сделан соответствующий вывод: Бекстра противопоказана при операционной боли пациентам после коронарного шунтирования. Ревматологи подтвердили это мнение: “Мы рекомендуем клиницистам прекратить прописывать Вальдекоксиб, кроме как в экстраординарных обстоятельствах” [3, 8, 34, 35].

Сравнительные наблюдения первого десятилетия 2000 годов уточняли проявления кардиотоксичности коксибов в разных странах, при различных нозологиях. Так, в Тайване у 9602 амбулаторных больных сопоставление безопасности целекоксиба и рофекоксиба с мелоксикамом также подтвер-

дило, что частота инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта, транзиторной ишемии мозга составляла соответственно 1,1; 0,6; 2,0; 0,6% у пациентов без коморбидной сердечной патологии, но при ее наличии эта частота возросла более чем в 5 раз, соответственно до 5,0; 4,8; 6,0; 5,8%.

Ряд результатов метаанализов также подтвердил эти закономерности. Сопоставление эффективности и безопасности целекоксиба (400 мг, n = 19 773) и НПВП (n = 13 990 пациентов) в метаанализе W. В. (2007) позволило установить, что коморбидность ССС значительно увеличивает частоту рисков потенциально опасных и летальных прогнозов: так, наличие артериальной гипертензии (АГ) повышает их в 2 раза, ОР без учета факторов риска – 0,53 или 0,7, но наличие хотя бы одного фактора риска увеличивает относительный риск до 1,27–3,1, а двух факторов – уже до 2,54–2,9, то есть исходная патология вносит дополнительные КВР [48]. Наблюдение в США над 30 тысячами пациентов с остеоартрозом, в возрасте более 70 лет, также сопровождалось приростом КВР, хотя и при снижении летальности от легочной патологии [28], с аналогичными результатами метаанализа у 4422 больных [13], выводы были подтверждены при анализе 40 РКИ – влияние целекоксиба увеличивало риск ИМ [17].

Кроме наблюдений в ревматологии, анализ применения целекоксиба при неревматических заболеваниях исследован у пациентов с мастопатией, аденоматозом кишечника в 6 РКИ [43, 44], длительностью от 5 месяцев до 3 лет у 7950 пациентов (n = 16070 человеко-лет), доказан прирост рисков инфаркта миокарда, инсульта, тромбоэмболий, сердечной недостаточности больше чем на 60% против плацебо, причем установлена связь с дозовыми режимами целекоксиба: соответственно низкий риск в дозе – 400 мг/1 раз/день, промежуточный – 200 мг/2 р/день, высокий риск – от дозы 400 мг/2 раза в день [4, 43].

В 2008 году Датское когортное исследование при анализе 1 028 437 человек также подтвердило высокий дозозависимый риск патологии ССС, с летальными исходами (диклофенак, парекоксиб), фатальными и нефатальными инсультами (ибупрофен), хотя целекоксиб был единственным препаратом, который не ассоциировался с риском желудочно-кишечных кровотечений [21]. Длительность приема или постоянный прием при наблюдении около 2,7 лет у постоянно принимающих НПВП (n = 882) или периодически (n = 7286) сопровождается приростом тяжелых КВР и общей летальности, также и риском нефатальных инфаркта миокарда или инсульта именно при постоянном приеме у больных с патологией ССС [7]. Таким образом, результаты многочисленных исследований доказательной медицины подтвердили: увеличение неселективности НПВП сопровождается приростом риска гастроотоксичности, а возрастание селективности – риском кардиотоксичности [4].

Тем не менее, в некоторых наблюдениях были высказаны противоположные результаты, в которых достоверных различий от применения коксибов и ожидаемого прироста кардиотоксичности не было получено. Так, в исследовании TARGET (2004) [45] оценивалась безопасность суперселективного люмиракоксиба (400 мг/сутки), при остеоартрозах: были получены аналогичные данные об отсутствии кардиоваскулярных рисков в ассоциации с коксиба-

ми, тем не менее они зависели от количества предшествующих факторов риска в анамнезе [6, 37, 48, 49].

Взаимодействие коксидов

Особого внимания требует проблема кардиотоксичности у пациентов с существующей коморбидной предшествующей патологией ССС. С учетом постарения населения и сопутствующей ему коморбидности, актуальными становятся возможности комплексного применения коксидов с другими группами ЛС. Взаимодействие разных коксидов с другими группами антигипертензивных препаратов оказалось неоднозначным. Так, в группе пожилых пациентов со стажем артериальной гипертензии (АГ) более 10 лет и остеоартритом также более 10 лет, применение 200 мг/день целекоксиба (у 540 пациентов) или 25 мг/день рофекоксиба (у 543 пациентов) на фоне длительного (более 6 недель – до 3 месяцев) лечения гипертонической болезни (ГБ) было оценено у 1092 пациентов с ОА, среднего возраста 73,2 года, с преобладанием женщин (62%); эта терапия сопровождалась следующими результатами: целекоксиб не изменял уровни АД на фоне ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, в то время как рофекоксиб достоверно значимо повышал уровни систолического АД при одновременном приеме ингибиторов АПФ, бета-блокаторов либо совместно с диуретиками, что отражало потерю контроля над АД в этих условиях [48].

Идея противодействия активации тромбоцитарного звена гемостаза способствовала появлению новых рекомендаций – возможного сочетания коксидов с низкими дозами АСК, что создавало сложную вынужденную ситуацию у пациентов с риском патологии ССС и ревматическими проблемами [10, 32]. Следует отчетливо понимать, что взаимодействие АСК с другими НПВП, независимо от патологических состояний, может быть разным [16]. Конкуренция за блокаду активного центра фермента ЦОГ-1 может способствовать **отмене** антиагрегантного эффекта АСК на фоне ибупрофена, индометацина, напроксена [15], но это **не характерно** для взаимодействия АСК с кетопрофеном, диклофенаком, рофекоксибом, целекоксибом, мелоксикамом.

Оценка новой тактики **переносимости** параллельного применения аспирина с коксидами у больных с ОА или РА оказалась следующей. Рандомизированное, двойное слепое исследование SUCCESS-1 у 13 274 больных с ОА проводилось в течение 12 недель в 39 странах, в 1142 центрах, и включало назначение целекоксиба (200–400 мг/день) у 8800, еще 4394 пациента принимали диклофенак (100 мг/день) или напроксен (1000 мг), их средний возраст составлял 62 года, продолжительность ОА – 7,8 лет. Частота выраженности негативных симптомов из верхних отделов ЖКТ была 16,5% на фоне НПВС + аспирин и 12,9% – целекоксиб + аспирин. При отсутствии приема аспирина у 13,4% наблюдались симптомы раздражения верхних отделов ЖКТ от НПВС, и только у 10,5% на фоне целекоксиба ($P < 0,001$). Аспирин в малых дозах увеличивал гастроинтестинальный риск в 3–4 раза [39].

В исследовании CLASS при РА или ОА наблюдали более 6–9 месяцев 8059 пациентов, рандомизированных для целекоксиба ($n = 3987$ больных, доза до 800 мг/день), и 3981 больных для НПВС (доза диклофенака 150 мг/день, ибупрофена 2,4 г/день), в 386 центрах США и Канады, средний возраст – до 60 лет, длительность болезни 10 лет для ОА (73%

больных) и 11 лет для РА (27%). С учетом более длительного срока лечения, раздражение верхних отделов ЖКТ было выше, чем в SUCCESS-1, однако их частота от целекоксиба и аспирина была достоверно ниже, чем НПВС + аспирин, соответственно 46% и 41%, без аспирина эти соотношения были аналогичны: в CLASS 41% больных эти жалобы отмечали от традиционных НПВС и 38% – от целекоксиба ($P < 0,001$) [38]. Очевидным было преимущество целекоксиба в обоих исследованиях, независимо от сочетания его с аспирином (База данных California Medicaide 1999–2004, 41). Прием целекоксиба сопровождался большей частотой “удовлетворенности” и лучшей переносимостью против диклофенака, ибупрофена, рофекоксиба, с меньшей кровопотерей, меньшей частотой применения гастропротекторов и сменой препаратов больными в исследовании SUCCESS-IV.

Клинические симптомы побочных реакций коксидов

Определенная частота нежелательных лекарственных реакций для коксидов не превышает опасные уровни, особенно при выделении нечастых или редких осложнений (табл. 3). Тем не менее они могут касаться практически всех систем, органов или симптомов, причём для рофекоксиба они незначительно более выражены.

Очевидно, что столь сложные фармакодинамические эффекты разных НПВП требуют дифференцированного выбора и понимания ограничений для защиты от бесконтрольного их применения.

Рекомендации для применения коксидов и уменьшения риска кардиотоксичности включают несколько аспектов [1, 2].

1. Наиболее строгие рекомендации были высказаны ранее Британским комитетом по безопасности лекарств в 2005 году: больные с ИБС или цереброваскулярной болезнью, которые лечатся любым из ингибиторов ЦОГ-2, следует при первой возможности перевести на альтернативное (не ЦОГ-2-селективное) средство [23].

2. При коморбидной сердечно-сосудистой патологии принципиально важна адекватная профилактика НПВП-осложнений:

- путем четкой оценки вероятности осложнений и факторов риска по международным шкалам;
- назначение наиболее безопасных ЛС (умеренно селективных НПВП – мелоксикама, нимесулида) [4];
- безопасность должна базироваться на серьезных доказательствах по данным РКИ, “Случай – контроль” либо проспективным исследованиям;
- постоянно осуществлять тщательный мониторинг КВР – АД, сахарного диабета, ожирения, дислипидемий, тромбозов или курения в анамнезе;
- не превышать рекомендуемые дозы, т.к. они увеличивают кардиоваскулярные риски;
- при необходимости рекомендовать низкие дозы аспирина (НДА) независимо от ЦОГ-селективности других НПВП;
- не назначать НДА у лиц без инфаркта миокарда или ишемического инсульта в анамнезе;
- более высокий уровень кардиоваскулярной безопасности характерен для целекоксиба (200 мг/сутки) или напроксена (500 мг 2 раза/сутки).

Таблица 3. Побочные реакции коксибов

Целекоксиб	
Частые (> 1%)	диарея, боль, метеоризм, тошнота, головокружение, головная боль, бессонница, воспаления ЛОР-органов, зуд, сыпь, отеки
Нечастые (0,1–1%)	анемия, гипертензия, тахикардия, запоры, гастрит, стоматит, рвота, прирост АлАТ, АсАТ, инфекция мочевого пузыря, нарушение зрения, парестезии, депрессии, судороги, шум в ушах, кашель, одышка, крапивница
Редко (< 0,1%)	лейкопения, тромбоцитопения, ЯБДПК, эзофагит, дисфагия, мелена, перфорация кишечника, алоpecia, фотосенсибилизация, нарушение вкуса
Рофекоксиб	
Частые (до 2%)	тошнота, изжога, диарея, АО, отеки, застойная сердечная недостаточность
Нечастые (до 1%)	повышение АлАТ, АсАТ, рвота
Редко	язвы ротовой полости, головокружение, сонливость, нефротоксичность (до ОПН, обратимо), аллергические реакции

Литература

- Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Consilium Medicum [Internet]. MediaMedica; 2017;19(12):94–9. Available from: https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.12.94-99
- Karpenko EA. Nesteroidnye protivovospalitelnye preparaty i arterialnaya gipertenziya – problema sovremennoy kardiologii (Non-steroidal anti-inflammatory drugs and arterial hypertension is a problem of modern cardiology). Ukrayinskij nauko-vo-medichnij molodizhnyj zhurnal. 2014;1(79):160–3. (In Russian)
- Koksiiby: sushestvuyut li preimusheshtva po sravneniyu s traditsionnymi neselektivnymi NPVP v lechenii posleoperacionnoy boli? (Coxibs: are there advantages over traditional non-selective NSAIDs in the treatment of postoperative pain?). Zdorov'ya Ukrayini. 2014;4:27–9. (In Russian)
- Satybaldyev AM. Chto bezopasnee dlya zheludochno-kishechnogo trakta – koksiby ili meloksikam? (What is safer for the gastrointestinal tract - coxibs or meloxicam?). Sovremennaya revmatologiya. 2017;11(1):72–8. (In Ukrainian)
- Shostak NA. Nesteroidnye protivovospalitelnye preparaty – sovremennyye aspekty ih primeneniya (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - modern aspects of their use). Klinitsist. 2013;3(4):53–61. (In Russian)
- Back M, Yin L, Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. European Heart Journal [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2011 Nov 21;33(15):1928–33. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr421>
- Bavry AA, Khaliq A, Gong Y, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ. Harmful Effects of NSAIDs among Patients with Hypertension and Coronary Artery Disease. The American Journal of Medicine [Internet]. Elsevier BV; 2011 Jul;124(7):614–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.02.025>
- BEXTRA: valdecoxib tablets. Anaviable at www.pfizer.com/download/uspi_bextra.pdf
- Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. The Lancet [Internet]. Elsevier BV; 2013 Aug;382(9894):769–79. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60900-9)
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. Circulation [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2008 Oct 28;118(18):1894–909. Available from: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.191087>
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2000 Nov 23;343(21):1520–8. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejm200011233432103>
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2005 Mar 17;352(11):1092–102. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa050493>
- Caldwell B. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. Journal of the Royal Society of Medicine [Internet]. SAGE Publications; 2006 Mar 1;99(3):132–40. Available from: <https://doi.org/10.1258/jrsm.99.3.132>
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. The Lancet [Internet]. Elsevier BV; 2006 Nov;368(9549):1771–81. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69666-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69666-9)
- Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. Elsevier BV; 2005 Apr;45(8):1295–301. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.045>
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2001 Dec 20;345(25):1809–17. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa003199>
- Chen Y, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment [Internet]. National Institute for Health Research; 2008 Apr;12(11). Available from: <https://doi.org/10.3310/hta12110>
- De Leest HTJ, Steen KSS, Lems WF, Bijlsma JWJ, van de Laar MAF, Huisman AM, et al. Eradication of Helicobacter pylori Does Not Reduce the Incidence of Gastrointestinal Ulcers in Patients on Long-term NSAID Treatment: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Helicobacter [Internet]. Wiley; 2007 Oct;12(5):477–85. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00543.x>
- Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. The Lancet [Internet]. Elsevier BV; 1999 Dec;354(9196):2106–11. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)02332-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)02332-6)
- FitzGerald GA, Patrono C. The Coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. Wood AJJ, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2001 Aug 9;345(6):433–42. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejm200108093450607>
- Fosbol E, Gislason G, Jacobsen S, Folke F, Hansen M, Schramm T, et al. Risk of Myocardial Infarction and Death Associated With the Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Among Healthy Individuals: A Nationwide Cohort Study. Clinical Pharmacology & Therapeutics [Internet]. Springer Nature; 2008 Nov 5;85(2):190–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.204>
- GOLDSTEIN J, SILVERSTEIN F, AGRAWAL N, HUBBARD R, KAISER J, MAURATH C, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. The American Journal of Gastroenterology [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2000 Jul;95(7):1681–90. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9270\(00\)00986-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9270(00)00986-2)
- Gottlieb S. Warnings issued over COX 2 inhibitors in US and UK. BMJ [Internet]. BMJ; 2004 Dec 30;330(7481):9.4. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7481.9-c>
- Hunt R. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. The American Journal of Gastroenterology [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2003 Aug;98(8):1725–33. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9270\(03\)00449-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9270(03)00449-0)
- Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. The Lancet [Internet]. Elsevier BV; 2004 Dec;364(9450):2021–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17514-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17514-4)
- Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. The Lancet [Internet]. Elsevier BV; 2007 Feb;369(9560):465–73. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60234-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60234-7)
- Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and helicobacter pylori: the search for an improbable consensus. The American

- Journal of Medicine [Internet]. Elsevier BV; 2001 Jan;110(1):S50–S54. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00636-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00636-7)
28. Lee TA, Bartle B, Weiss KB. Impact of NSAIDs on Mortality and the Effect of Preexisting Coronary Artery Disease in US Veterans. The American Journal of Medicine [Internet]. Elsevier BV; 2007 Jan;120(1):98.e9–98.e16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.003>
 29. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. Strom BL, editor. PLoS Medicine [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2011 Sep 27;8(9):e1001098. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001098>
 30. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoelt A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Cardiac Surgery. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2005 Mar 17;352(11):1081–91. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa050330>
 31. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery [Internet]. Elsevier BV; 2003 Jun;125(6):1481–92. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)00125-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00125-9)
 32. Patrono C, Baigent C. Low-Dose Aspirin, Coxibs, and other NSAIDs: A Clinical Mosaic Emerges. Molecular Interventions [Internet]. CLOCKSS Archive; 2009 Feb 1;9(1):31–9. Available from: <https://doi.org/10.1124/mi.9.1.8>
 33. Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin AS. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. Current Medical Research and Opinion [Internet]. Informa Healthcare; 2005 Apr 13;21(5):715–22. Available from: <https://doi.org/10.1185/030079905x43686>
 34. Ray WA, Griffin MR, Stein CM. Cardiovascular Toxicity of Valdecoxib. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2004 Dec 23;351(26):2767–2767. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmc045711>
 35. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. The Lancet [Internet]. Elsevier BV; 2002 Oct;360(9339):1071–3. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11131-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11131-7)
 36. Rostom A, Muir K, Dub C, Jolicœur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Cochrane Collaboration Systematic Review. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. Elsevier BV; 2007 Jul;5(7):818–828.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.011>
 37. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. BMJ; 2010 Jun 4;69(8):1459–64. Available from: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.120469>
 38. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. JAMA [Internet]. American Medical Association (AMA); 2000 Sep 13;284(10):1247. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.284.10.1247>
 39. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al. Celecoxib Versus Naproxen and Diclofenac in Osteoarthritis Patients: SUCCESS-1 Study. The American Journal of Medicine [Internet]. Elsevier BV; 2006 Mar;119(3):255–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.054>
 40. Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D, Russell MW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Manag Care. 2002 Oct;8(15 Suppl):S383–91.
 41. Singh G, Mithal A, Triadafilopoulos G. Age-Adjusted Hospitalization Rates for Complicated Gastric and Duodenal Ulcers in the US: Have COX-2 Specific Inhibitors and PPIs Made Any Difference? Gastrointestinal Endoscopy [Internet]. Elsevier BV; 2004 Apr;59(5):P162. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)00768-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)00768-0)
 42. Smale S, Tibble J, Sigthorsson G, Bjarnason I. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology [Internet]. Elsevier BV; 2001 Oct;15(5):723–38. Available from: <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0231>
 43. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2005 Mar 17;352(11):1071–80. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa050405>
 44. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnoli MM, et al. Cardiovascular Risk of Celecoxib in 6 Randomized Placebo-Controlled Trials. Circulation [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2008 Apr 22;117(16):2104–13. Available from: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.764530>
 45. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. The Lancet [Internet]. Elsevier BV; 2004 Aug;364(9435):665–74. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16893-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16893-1)
 46. Rofecoxib, Merck, and the FDA. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2005 Mar 17;352(11):1163–1163. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejm200503173521132>
 47. Topol EJ. Arthritis Medicines and Cardiovascular Events—“House of Coxibs.” JAMA [Internet]. American Medical Association (AMA); 2005 Jan 19;293(3):366. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.293.3.366>
 48. White WB, West CR, Borer JS, Gorelick PB, Lavange L, Pan SX, et al. Risk of Cardiovascular Events in Patients Receiving Celecoxib: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. The American Journal of Cardiology [Internet]. Elsevier BV; 2007 Jan;99(1):91–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.069>
 49. Yang M, Wang H-T, Zhao M, Meng W-B, Ou J-Q, He J-H, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. Medicine [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2015 Oct;94(40):e1592. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001592>

Кардіотоксичність коксибів: механізми розвитку та їх профілактика

Яковлева О. О., Жамба А. О., Дорошкевич І. О., Вітрук Т. К.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

Резюме. Розробка високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 – коксибів, підтвердила при використанні методів доказової медицини зниження ризику гастротоксичності, характерне для неселективних НПЗП. Однак така ситуація призвела до дисбалансу у впливі на синтез метаболітів арахідонової кислоти: пригнічення ЦОГ-2 вазодилаторних простагландинів і активацію тромбоцитами синтезу тромбоксану, що супроводжувалося природом частоти тромботичних ускладнень – інфарктів міокарда та інсультів. Ряд метааналізів підтвердив цю асоціацію: чим вища селективність інгібіторів ЦОГ-2 – тим більші КВ-ризиків і кардіотоксичність коксибів. В умовах коморбідності патології ССС, больових синдромів у ревматології рекомендується відміна або обмеження показань до коксибів, оцінка співвідношення ризик / користь. Вибір слід акцентувати на помірні селективних інгібіторах ЦОГ-2 = мелоксикам або німесулід.

Ключові слова: НПЗП, селективність, коксиби, кардіотоксичність, доказова медицина.

Cardiac toxicity of coxibs: mechanisms of development and their prevention

Yakovleva O. O., Zhamba A. O., Doroshkevych I. O., Vitruk T. K.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Abstract. Development of highly selective COX-2 inhibitors – coxibs has proved a decreased risk of gastrointestinal toxicity, which was typical for non-selective NSAIDs, according to the evidence-based medicine. But such situation caused an imbalance in the impact on the synthesis of arachidonic acid metabolites: inhibition of COX-2 vasodilatory prostacyclins and activation of thromboxane synthesis by platelets, which is accompanied by the increase in the frequency of thrombotic complications – myocardial infarctions and strokes. Some meta-analyses have proved this association: the higher is COX-2 inhibitors selectivity – the higher are CV-risks and cardiovascular toxicity of coxibs. Discontinuation or limitation of indications of coxibs, assessment of risk / benefit ratio is recommended in the conditions of comorbidity of CVS pathology, pain syndromes in rheumatology. Drugs of choice are moderately selective COX-2 inhibitors = meloxicam and nimesulide.

Keywords: NSAIDs, selectivity, coxibs, cardiovascular toxicity, evidence-based medicine.